Lane Medical Library

Ueber den Einfluss einiger Chinolinderivate auf die Harnsäure- und Allantoin-Ausscheidung des Hundes.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

VON

Felix Boenheim
aus Berlin.

Tag der Promotion: 15. Oktober 1914.

Emil Ebering, Berlin NW., Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Kraus**.

Ein Teil der Arbeit ist im März 1914 in der „Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie" erschienen.

Ueber den Einfluss einiger Chinolinderivate auf die Harnsäure- und Allantoin-Ausscheidung des Hundes.

Im Jahre 1842 entdeckte Gerhardt (1) das Chinolin C_9H_7N, das er durch Schmelzen von Cinchonin, einem in der Chinarinde vorkommenden Alkaloid, mit Aetzkali herstellte. Dieser Körper, der in vielen Pflanzenstoffen enthalten ist, z. B. sich konstant unter den Spaltungsprodukten des Chinins findet und ferner im Harn des Hundes sich als Kynurensäure, d. h. als Oxychinolincarbonsäure findet, spielt in der Arzneimittellehre eine wichtige Rolle. Aus Versuchen von M. Kendrick und Dewar (2) geht hervor, daß Chinolin Herz und Atmung stark angreift; denn die Atmung wird weniger tief und frequent, und der Puls, der zwar kräftig bleibt, hat nach 0,081 g pro $^1/_2$ kg des Gewichtes beim Kaninchen nur noch etwa $^1/_6$ der normalen Frequenz. Die Reflexerregbarkeit, mit Ausnahme der der Pupillen, war fast aufgehoben. Bei der Sektion der Tiere fand man neben geringer Kongestion der oberflächlichen Gehirngefäße eine solche der Lungen, besonders an den Rändern. Auch Biach und Loimann (3) fanden in drei von vier untersuchten Fällen nach Chinolin einen Lungenbefund, bestehend in Hyperämie und Oedem. In die Therapie wurde es durch Donath (4) eingeführt, der auf die antipyretische und antiseptische Wirkung des Chinolins aufmerksam machte. Er fand ein Fallen der Temperatur um 1—1,5 °. Daß Chinolin antiseptisch wirkt, geht daraus hervor, daß Harn, dem 0,2 salzsaures Chinolin zugesetzt war, bis zum 56. Tage klar blieb. Die antipyretische Wirkung wurde unter anderem von Biach und Loimann bestätigt. Aber eine therapeutische Anwendung blieb ausgeschlossen, da in Nachuntersuchungen, zuerst von Brieger (5), auf das Eintreten von Collaps-

erscheinungen und von heftigem Erbrechen hingewiesen wurde. Auch neue Tierexperimente bestätigten die Unmöglichkeit der Anwendung des Chinolins (Oschatz [6]).

Da man im Chinolin trotz der guten Berichte Donaths keine brauchbaren Ersatzkörper für Chinin gefunden hatte, ging man dazu über, das Isochinolin, bei dem der Stickstoff eine β-Methylgruppe ersetzt (1), und Derivate dieser beiden Körper zu untersuchen. Nach Stockman (7), der diese Untersuchungen ausführte, wirkt Isochinolin wie Chinolin. Durch Einführung von einer oder zwei Methylgruppen findet nur eine quantitative, nicht aber eine qualitative Aenderung statt. Also in solchen Körpern etwa einen Ersatz für Chinin zu finden, war auch gescheitert. Aber eine andere Eigenschaft einiger Chinolinderivate ließ einige davon zu den besten Gichtmitteln machen, es ist dies nämlich ihre harnsäurevermehrende Eigenschaft. Es ist von einer Reihe von Körpern bekannt, daß sie eine Wirkung auf die Harnsäureausscheidung ausüben. So fand z. B. Bohland (8), daß nach Kamphersäure die Harnsäure von 0,566 g auf 0,617 g steigt; ebenso findet eine Vermehrung nach Pilocarpin statt, und es ist bekannt, daß nach Salizylsäure konstant höhere Werte für die ausgeschiedene Harnsäure gefunden werden, die aber wohl auf die Wirkung der Salizylsäure auf die Leukocyten zu beziehen ist (Poulsson [9]). Nach Chinin wird von fast sämtlichen Autoren eine Verminderung der Harnsäure angegeben. Nur P. F. Richter (10) fand einmal ein Ansteigen der Harnsäurewerte nach Chinin, dem allerdings in der Nachperiode ein Fallen bis zum 4. Tage folgte.

Nun gaben im Jahre 1908 Nicolaier und Dohrn (11) an, daß sie nach 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure ein starkes Steigen der Harnsäure beobachtet hatten. Schon nach kleinen Dosen von 0,5 g sahen sie, auch bei purinfreier Kost, eine starke Zunahme der Harnsäureausscheidung von 78,3—331,1%, die aber nicht konstant war, sondern erhebliche, von der Dosis unabhängige Schwankungen aufwies.

Der Harn wurde trübe gelassen bei saurer Reaktion, und diese Trübung, die bei Zusatz von Alkalien und beim Erwärmen verschwand, nahm beim Stehen bei Zimmertemperatur zu, so daß der Harn undurchsichtig wurde. Im Harn fanden sich Urate. Der abfiltrierte Niederschlag gab die Murexidprobe und reduzierte in Natriumcarbonat gelöste salpetersaure Silberlösung in der Kälte. Gallenfarbstoffe konnten nicht nachgewiesen werden. Die Phosphorsäure- und die Gesamtstickstoff-Ausscheidung waren nicht verändert. Leukocytose findet nicht statt. Am Tage, nachdem das Mittel gegeben war, sank die Harnsäureausscheidung unter die Norm und erreichte erst am dritten Tage die ursprüngliche Höhe. Von Vergiftungserscheinungen sahen sie nur einmal nach zweimal 2,0 g Erbrechen bei einem Hunde, während sonst Dosen bis 3 g gut vertragen wurden. Menschen konnten ohne Bedenken 3—4 g pro die mehrere Tage lang bekommen. Einem Hahn gaben sie in einem Zeitraum von 78 Tagen 44 g. Bei der Sektion, die nach Abschluß der Versuchsreihe vorgenommen wurde, fand man keine Ablagerungen von harnsaurem Natrium.

Chinolincarbonsäure selbst hatte keinen Einfluß auf die Harnsäureausscheidung, wohl aber einige Präparate, die einen Phenylrest enthielten. Hierüber gibt die der Arbeit von Nicolaier und Dohrn entnommene (etwas verkürzte) Tabelle Auskunft:

Medikament:	pro die in g	24 stündige Harnsäure-Menge	
		vor	nach
Chinolin-4 carbonsäure Cinchinoninsäure	1,15	0,7740	0,6366
Chinolin-2—4 dicarbonsäure	3	0,5066	0,4652
2 Methylchinolin-3 carbonsäure Chinaldincarbonsäure	3	0,6529	0,4207
2 Methylchinolin 4-carbonsäure Aniluvitoninsäure	2	0,5722	0,6600
„	3	0,6484	0,6746

Medikament:	pro die in g	24 stündige Harnsäure-Menge vor	nach
2 Methylchinolin 3—4-dicarbonsäure Chinaldindicarbonsäure	2	0,7685	0,6418
2.3 Dimethylchinolin 4 carbonsäure	1,3	0,5501	0,5245
2.3 Dimethylchinolin 3.4-dicarbonsäure	1	0,5501	0,4395
„	0,9	0,5501	0,6426
2 Phenylchinolin 3.4-dicarbonsäure	1,4	0,5501	0,9202
„	2	0,5434	0,9477
2 Phenylchinolin 4—8-dicarbonsäure	1,5	0,3373	0,9303
2 Phenyl 3-oxydinolin 4-carbonsäure (Urate im frisch gelassenen Harn)	0,5	0,5501	0,8000
2 Phenyl 6-oxychinolin 4.8-dicarbonsäure	0,5	0,5501	0,5233
2 Phenyl 6-methylchinolin 4-carbonsäure	2,5	0,6657	1,0138
2 Phenyl 6-methoxychinolin 4-carbonsäure Phenylchininsäure	1,7	0,5800	0,5414
2 Oxyphenylchinolin 4-carbonsäure	0,7	0,5501	0,8461
2 Dioxyphenylchinolin 4-carbonsäure	1,4	0,5501	0,5902
2.3 Diphenylchinolin 4-carbonsäure	3,0	0,6688	0,3540

Es sei besonders darauf aufmerksam gemacht, daß nach 2 Phenyl 6-methylchinolin-4-carbonsäure eine bedeutende Vermehrung stattfindet, nicht aber nach 2-Phenyl-6-methoxychinolin 4-carbonsäure.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden später von anderen Autoren bestätigt und nicht unwesentlich erweitert, zunächst inbezug auf die Wirkung der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, die unter dem Namen Atophan in den Handel kam, auf die Allantoinausscheidung. Bevor wir hierauf näher eingehen, soll hier in Kürze das wesentlichste über die Stellung dieses Körpers im Purinstoffwechsel mitgeteilt werden. Wiechowski (12, 13) hat nachgewiesen, daß die Harnsäure nicht nur in vitro durch Permanganat in alkalischer Lösung fast restlos in Allantoin übergeht, sondern daß auch in vivo Allantoin bei den Säugern, mit Ausnahme des Menschen (14), wo es nur in kleinen Mengen nachzuweisen ist, als Endprodukt der Oxydation der Nucleïne

anzusehen ist. Beim Menschen wird Harnsäure nicht weiter verändert, was allerdings von anderen, vor allem von Schittenhelm (15) bestritten wird. Beim hungernden Hunde nimmt die ausgeschiedene Allantoinmenge nach Poduschka (16) ab, der einmal einen Abfall von 0,16 g in 100 ccm bei einer Gesamtmenge von 240 ccm auf 0,055 g in 100 ccm bei einer Gesamtmenge von 140 ccm nach dreitägigem Hungern feststellte, d. i. ein Abfall um 80%. Es geht hieraus hervor, daß die Tierexperimente Nicolaiers und Dohrns einer Erweitung bedurften, insoweit, als die Wirkung des Atophans auf Allantoin festzustellen war. Starkenstein (17) beschäftigte sich als Erster damit. Während er die vermehrte Harnsäureausscheidung bestätigen konnte, fand er einen starken Rückgang des Allantoins, bisweilen bis auf Spuren, wobei dieses Minus nahezu durch die vermehrte Harnsäure gedeckt wird. In vitro allerdings findet, wie er a. a. O. berichtet, „eine Störung der Oxydation der Harnsäure durch überlebende Organe bei Gegenwart von Phenylchinolincarbonsäure nicht statt". Da aber Atophan nach Nicolaier und Dohrn (a. a. O.) wohl durch Abbauprodukte wirke, so spräche dies nicht dagegen, daß eine Oxydationsstörung in vivo vorläge. Bei Hähnen fand Starkenstein einen Rückgang der Harnsäure, die bei diesen Tieren synthetisch dargestellt wird, ohne entsprechende Steigerung des Harnstoffs. Die etwas später veröffentlichten Versuche von Frommherz (18) fielen nicht eindeutig aus. Zweimal konnte er ein starkes Ansteigen der Ausscheidungskurve des Allantoins feststellen. Das eine Mal, beim hungernden Hunde, war auch die Gesamtstickstoffmenge vermehrt. Harnsäure und Phosphorsäure waren beide Male kaum vermehrt. Anders fiel sein dritter Versuch aus, den er bei einem purinfrei ernährten Hunde anstellte. Der Gesamtstickstoff war vermehrt, während die Allantoinausscheidung drei Tage lang stark heruntergesetzt war, von 0,1043 auf 0,0380. Als der Hund Nucleinsäure bekam, stieg die Ausscheidung von

Allantoin und Harnsäure. Bei dem Hund, der gleichzeitig 3 g Atophan bekommen hatte, wurden „aus dem verbrannten Teil, d. i. 7,5 g nucleinsaurem Natron, gebildet 0,66 g Allantoin und 0,11 g Harnsäure", d. h. die Ausscheidung bleibt unter Atophan hinter der Norm zurück. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit von Schittenhelm und Ullmann (19) berichten diese, daß sie nach Atophan keine vermehrte Allantoinausscheidung beim Hunde sahen. Wohl aber wurde etwas mehr Harnsäure ausgeschieden, und die Gesamtstickstoffausscheidung stieg allmählich stark an.

Was nun die Umsetzung von Nucleinsäure unter Atophan anbelangt, so kamen alle späteren Untersucher zu anderen Resultaten als Frommherz. Es seien hier die Ergebnisse der einzelnen und ihre Versuchsanordnungen kurz wiedergegeben. Minkowski (20) fand nach Thymusfütterung beim Hunde die Harnsäure mäßig vermehrt, dagegen stark das Allantoin. Bloch (21) fand nach Zufuhr von 10 g Nucleinsäure ohne Atophan 49,71% im Harn als Harnsäure wieder. Ebenfalls ohne Atophan stellte Pollak (22) seine Versuche an, der wesentlich niedrigere Werte angibt. Er fand bei gesunden Menschen 30,43% und 38,2% der verfütterten Nucleinsäuren als Harnsäure im Urin wieder, beim Gichtiker nur 16,08% und 19,15%. Sehr groß sind die Schwankungen, die er bei Alkoholikern fand: 5,34% bis 40,78%. Hirokawa (23) fand bei seinen Versuchen an Hunden, daß die verfütterte Nucleinsäure zum kleinen Teil sich als Harnsäure, zum weitaus größeren dagegen als Allantoin im Urin wiederfindet.

Bauch (24) sah nach Verfütterung von 15 g Natrium nucleinum 0,6 g Harnsäure, am zweiten Tage 0,75 g. Gab er gleichzeitig Atophan, so wurden schon am ersten Tage 1,2 g und am zweiten Tage, obgleich Atophan nur einmal gegeben war, auch noch 0,5 g Harnsäure ausgeschieden. An einem zweiten Versuch konnte er feststellen, daß kein Unterschied zwischen Gesunden und Gichtikern in ihrem

Verhalten gegen zugelegte Nucleinsäure bei Gebrauch von Atophan besteht. Auch Deutsch (25) fand, daß unter Atophaneinfluß zugelegte Harnsäure schneller und vollständiger ausgeschieden wird. Versuche von Frank und Bauch (26) bei purinfrei ernährten Menschen, einem Gesunden und drei Gichtikern, ergaben, daß nach Injektion der von Umber angegebenen Lösung von 0,5 g Harnsäure, 1,0 g Piperazin, 30,0 g Aq. dest. die Harnsäure dreimal quantitativ und einmal zu 80% bis zum nächsten Morgen ausgeschieden wurde, wenn Atophan alle 6 Stunden, auch nachts, zu 0,5 g mit 10—15 g Natr. bicarb. gegeben wird. Frank und Przedborski (27) stellten ihre Versuche so an, daß sie während einer Atophan-Periode (alle vier Stunden, auch nachts, 0,5 g) purinarm ernährten Versuchspersonen Nucleinsäure reichten. Nach 16 g Natr. nuclein. wurden 0,772 g Harnsäure über den endogenen Wert ausgeschieden, bei einem zweiten Versuch nach 15 g 1,15 g Harnsäure, während ohne Atophan nur 0,2 g bzw. 0,66 g im Urin als Harnsäure erschienen, d. h. bei Wirkung durch Atophan wurden 59% bzw. 62,2% Nucleinsäure zu Harnsäure umgebildet. Aehnliche Resultate erhielten sie, wenn sie Hypoxanthin gaben. Auch Schittenhelm und Ullmann (a. a. O.) finden unter Atophan eine stärkere Ausscheidung von Harnsäure nach Verfütterung von Purinbasen als sonst.

In letzter Zeit ist auch die Wirkung des Atophans auf andere Körper als Nucleinsäuren experimentell festgestellt worden. Diese von Biberfeld (28) angestellten Versuche ergaben, daß die Ausscheidung von Hydroxycaffein, das nach Starkenstein ungiftig ist und unverändert und fast vollständig im Harn ausgeschieden wird, durch Atophan verzögert wird. Nach 7 Stunden fanden sich ohne Atophan 64%, ein anderes Mal 60% im Harn. War Atophan gegeben, so konnte nur ca. 45% bzw. 35% in dem Harn nachgewiesen werden. Auch bei Phlorhizinglykosurie ist die Ausscheidung durch Atophan verlangsamt: 32 g zu 20,9

bzw. 22,5 g. Wurde Glycerinphosphat injiciert, so waren innerhalb von 10 Stunden 983,5 mg P_2O_5 ohne Atophan ausgeschieden, während, wenn Atophan gegeben war, innerhalb von 9 Stunden 1378,6 mg ausgeschieden waren. Schließlich sei noch erwähnt, daß nach Skórczewski und Sohn (29) eine starke Vermehrung des Neutralschwefels, besonders bei Gichtikern, und eine Retention von Chloriden nach Atophan stattfindet. Stets ist auch nach Skórczewski (30) die Urochromausscheidung nach Atophan vermehrt.

Da eine Vermehrung des Neutralschwefels sonst nur bei schweren Schädigungen des menschlichen Körpers beobachtet ist, so mögen hier gleich die Angaben über die Giftigkeit des Mittels folgen. In weitaus den meisten Angaben wird betont, daß, abgesehen von Fällen mit gleichzeitigen Nierensteinen keine Schädigung des Allgemeinbefindens durch Atophan erfolge. Kobrak (31) berichtet, daß er nach Atophan heftige Schmerzen und blutigen Urin gesehen habe. Skórczewski und Sohn beobachteten (a. a. O.) einen Anfall von Asthma bronchiale bei dieser Krankheit, der zwei Tage anhielt und stärker war als je zuvor und nachher. An derselben Stelle berichten sie auch, daß ein Gichtiker während und nach der Darreichung des Mittels heftige Schmerzen bekommen hätte. Von den zahlreichen Tieren, an denen Experimente angestellt wurden, starb ein Hund an Leberdegeneration nach zweimal 0,5 g Atophan per os (Biberfeld a. a. O.). Andererseits erzählt Zuelzer (32) von einem Patienten, der aus eigenem Antrieb 10 g nahm, ohne irgendwelchen Schaden zu erleiden.

Die Harnsäureausscheidung vermehrende Wirkung ließ es erwünscht erscheinen, Atophan beim Gichtiker auszuprobieren. Schon die ersten Angaben von Tschernikow und Magnat stellten auch beim Gichtiker eine starke Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure fest. Weintraud (33, 34) stellte in vielen Versuchen fest, daß auch beim Gichtiker keine Beeinflussung der Urinmenge, des Gesamtstickstoffs,

der Purinbasen- und der Phosphorsäureausscheidung stattfindet. Die Harnsäureausscheidung stieg beträchtlich, um dann unter die Norm zu fallen. Der Gichtanfall selbst wurde günstig beeinflußt. Die Untersuchungen, die sich bald darauf erstreckten, den Harnsäuregehalt im Blute festzustellen, fielen folgendermaßen aus: Deutsch (a. a. O.) konnte in drei Fällen keine Harnsäurekrystalle aus dem Blute gewinnen. Zu einem anderen Resultat kommen Brugsch (35, 36), Dohrn (37) und Retzlaff (38), von denen letzterer zwei Stunden, nachdem er 2 g Atophan gegeben hatte, in 100 ccm Armvenenblut 1,5—3,8 mg Harnsäure nachwies. Auch Gudzent (39) sah kein Schwinden der Harnsäure des Blutes.

Auch andere Krankheiten, wie Ischias, akuter Gelenkrheumatismus, werden, wie schon Weintraud (40) mitteilte, durch Atophan günstig beeinflußt, eine Angabe, die unter anderem Heller (41), Neukirch (42), Hirschberg (43), Georg Klemperer (44), Albert Fränkel (45) und vor allem Bendix (46) bestätigten. Dieser letztere sah in beinahe der Hälfte der Fälle von Gelenkrheumatismus eine Besserung eintreten. Ebenso wirksam wie Atophan sind Methylverbindung und Methoxyverbindungen des Atophans.

Wir müssen nun noch etwas näher auf die entzündungswidrigen Eigenschaften des Atophans eingehen. Da, wie wir oben gesehen haben, Chinolin und nach Fühner (47) O-oxychinolin-sulfosaures Kali = Chinosol, O-oxychinolin-Sulfosäure = Chinaseptol, m-Jod-o-oxychinolin-ana-sulfosäure = Loretin und m-Jod-ana-chlor-o-oxychinolin = Vioform antizymotisch und antipyretisch wirken, so untersuchte man auch nach dieser Richtung das Atophan. Weintraud (40) berichtete, daß er nach einer Dosis von ½—1 g bei Typhus ein Abnehmen der Temperatur um 1—2 °, ja manchmal auch um 3—4 ° beobachtete. Das Fieber bei croupöser Pneumonie wird nicht beeinflußt. Dohrn (48) prüfte die von Wiechowski und Starkenstein demonstrierten entzündungswidrigen Eigenschaften nach und fand, daß, wenn man einen

Tropfen Senföl ins Kaninchenauge brachte, eine starke Schwellung der Konjunktiven stattfindet und daß die Augenlider stark vorgewölbt werden. Diese Entzündung bleibt aus, wenn man vorher 1 g Atophan per os gibt, selbst wenn man dann 3 Tropfen ins Auge träufelt. Acitrin, der nicht methylierte Aethylester des Atophans, der auf die Harnsäureausscheidung ähnlich wie Atophan wirkt, hat diese antiphlogistische Wirkung nicht, obgleich er ebenso schnell wie jenes resorbiert und ausgeschieden wird, so daß die ausbleibende Wirkung nicht durch langsamere Resorption oder durch nachhaltigeren Einfluß auf den Purinstoffwechsel erklärt werden kann. Dohrn nimmt deshalb an, daß Acitrin im Darm nur wenig verseift wird, wie dies auch in vitro geschieht. Unbedingt nötig für die entzündungswidrige Eigenschaft ist eine Phenylgruppe, „denn Substituenten wie die Amino-, Oxy- oder Dioxymethylengruppen im Phenylrest heben die antiphlogistische Wirkung des Atophans auf". Dasselbe geschieht auch, wenn man Methyl-, Aethyl- und Methoxygruppen im Chinolinkern substituiert.

Es bleibt nun die Frage nach dem Schicksal des Chinolins und seiner Derivate zu erörtern. Zuerst beschäftigte sich hiermit Rost (49), der eine Paarung des Chinolins mit Schwefelsäure als wahrscheinlich hinstellte. Auch Führer (a. a. O.) fand nach Chinolin eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure. Er kommt zu dem Resultat, daß Chinolin im Tierkörper oxydiert würde, „und zwar ..... in p-Stellung zum Stickstoff. Die einmal in dieser Stellung eingetretene Oxydation erleichtert dann weitere Oxydation in ana-Stellung". Künstlich wird Chinolin durch Kaliumpermanganat in Pyridincarbonsäure übergeführt (50), was Donath auch für den Harn annimmt. Auf keinen Fall, ganz gleich in welcher Form es gegeben wird, erscheint es als solches im Harn wieder (51). Brieger (a. a. O.) fand, daß im Urin, der nach Chinolin gelassen wird, mit Brom ein flockiger Niederschlag entsteht, und er gibt weiter an, daß,

wenn man den Urin mit Salzsäure kocht, man im Aetherextrakt einen prachtvollen roten Farbstoff fände, der keine Neigung zur Krystallisation habe. Auf einem anderen Weg sucht Schmidt (52) zu ermitteln, was mit dem Chinolin im Tierkörper geschieht. Er gab Kaninchen Chinolinderivate und untersuchte dann den Urin auf Kynurensäure. Kynurin und Kynurensäure wurden unverändert ausgeschieden, während weder nach Karbostyril (α-Oxychinolin), noch nach Karbostyrilcarbonsäure (α-Oxy-β-chinolincarbonsäure), noch nach Chinaldin (α-Methylchinolin) und noch nach Oxymethylchinolin Kynurensäure im Urin nachzuweisen wäre. Dagegen fand sich nach Karbostyril anscheinend eine geparte Schwefelsäure im Urin und nach Kairin (Oxychinolinaethylhydrur) stieg beim Hunde die Menge der gebundenen Schwefelsäure um mindestens das doppelte. Zu den Chinolinkörpern, die nach Rost (a. a. O.) als geparte Schwefelsäuren ausgeschieden werden, gehören auch Ortho-Oxychinolin, Oxychinolinsulfat und salzsaures Aethyloxytetrahydrochinolin. Ueber Atophan berichteten schon Nicolaier und Dohrn, daß ein kleiner Teil sich im Harn wiederfände. Dohrn (37) fand neben einigen anderen Stoffen eine Pyridincarbonsäure, die als ur-Säure ausgeschieden wird. Er nimmt im Körper eine Oxydation des Atophans an, die analog der der Chinolincarbonsäure durch Kaliumpermanganat ist, bei der „zuerst der Benzolkern angegriffen wird". Ausführlich schreiben Skórczewski und Sohn (23, 53, 54) über Reaktionen, die der Atophanharn gibt. Sie greifen dabei auf Arbeiten über Chinolin zurück. Schon Donath (a. a. O.) nahm eine Oxydation des Chinolins zu Pyridincarbonsäure an, und Führer fand, daß, wenn man zu Chinolinharn $^1/_2$ bis $^1/_3$ konzentrierte Salzsäure zusetzt, ihn dann kocht und abkühlen läßt, eine gelbgrüne bis grünblaue Farbe auf Zusatz von Ammoniak im Ueberschuß auftritt. Auf indirektem Wege suchte er die Identifizierung. Kynurensäure gibt mit Kaliumchlorat und Salzsäure mit

Ammoniak Grünfärbung, was nicht durch die Karboxylgruppe bedingt ist, denn Kynurin gibt dieselbe Reaktion. Skórczewski und Sohn geben an, daß Atophanharn konzentrierte Salzsäure zeisiggelb färbt, eine Färbung, die mit Phosphorwolframsäure einen gelben Niederschlag gibt, und daß nach Zusatz von Ammonsulfat und Ammoniak der Harn dunkelgrün wird. Auch die Ehrlich'sche Diazoreaktion fällt positiv aus, allerdings bei 3 g erst nach 24 Stunden, während die anderen Reaktionen schon nach 2 Stunden, ebenso wie die Fühner'schen Reaktionen im Chinolinharn, nachweisbar sind und 2—3 Tage dauern. Mitunter gibt der Atophanharn mit Bromwasser die Phenolreaktion. Löst man Atophan in Alkohol, Ammoniak, Eisessig und Acetonlösung, so fallen die Proben negativ aus, während die beiden ersten nach Oxydation des Atophans durch Kaliumpermanganat in vitro positiv ausfallen. Dagegen konnten Skórczewski und Sohn eine positive Gmelin'sche oder Rosin'sche Gallenfarbstoffprobe im Atophanharn nicht feststellen, wie Zuelzer angibt, nach dem diese Reaktion positiv durch Atophan ausfällt. Skórczewski (55) gibt an, wie schon kurz oben erwähnt, daß stets eine Störung der Oxydation des Schwefels stattfindet und daß ferner nach Atophan eine vermehrte Urochromausscheidung stattfindet, und zwar findet immer eine „parallele Vermehrung des neutralen Schwefels und des Urochroms" statt.

Wie ist nun die Wirkung des Atophans zu erklären? Nicolaier und Dohrn (a. a. O.) nehmen eine Art toxischer Wirkung auf die Faktoren, die bei der Harnsäurebildung in Betracht kommen, an, besonders auf Hypoxanthin. Daß Atophan nicht die Fähigkeit hat Harnsäure zu bilden, geht aus einem resultatlos verlaufenen Versuch von Starkenstein (a. a. O.) hervor, den dieser mit Menschenleber bei Gegenwart von Atophan vornahm und der auch nach Zusatz von nucleinsaurem Natron erfolglos blieb. Weintraud (40) und Deutsch (a. a. O.) nehmen eine primäre Nierenbeeinflussung an. Frank und Przedborski (a. a. O.) sind der Meinung,

daß durch Atophan der Abbau der Nucleine „einseitig in die Richtung nach der Harnsäure hingedrängt“ werde. Skórczewski (56) nimmt eine Oxydationsstörung an, „und den Endeffekt dieser Arbeit sehen wir in der Oxydation des Atophans“. Brugsch (35, 57), Plehn (58) und Schittenhelm (15) sehen das Primäre in einer Mobilisierung der Harnsäure, und zwar müssen wir mit ihnen annehmen, daß das Atophan auf den zum größten Teil in der Leber aufgespeicherten Teil des nicht in den Umsatz gebrachten, abgebauten Nucleins spezifisch wirkt. Erst sekundär wird die Niere zur Ausscheidung angeregt. Auch Retzlaff (38) nimmt eine ähnliche Stellung ein und weist die Nierentheorie nach dem Verhalten der Harnsäure im Blute zurück. Da die Phosphorsäure- und Schwefelausscheidung nicht vermehrt ist, kann es sich auch nicht um einen vermehrten Zerfall von Nucleinen handeln. Schließlich weist Georg Klemperer (44) noch darauf hin, daß es sich beim Atophan nicht um eine einheitliche Wirkungsweise handeln dürfte und daß die zweite Komponente auf neurogener Basis wirkt. Er begründet dies mit seinen klinischen Erfahrungen, die er bei akutem Gelenkrheumatismus und Gicht mit Atophanderivaten hatte, die nicht harnsäurevermehrend wirken. Diese Körper waren der in 7-Stellung methylierte Aethylester des Atophans, die in 6-Stellung methylierte Amidoverbindung des Atophans, die Sulfosäure des Atophans und der Aethylester des Piperonyl-Atophans, der als Synthalin in den Handel gebracht worden ist.

Es sei noch bemerkt, daß Isatophan = Ortho-methoxy-2-phenylchinolin-4-carbonsäure und Novatophan, d. h. der in 6-Stellung methylierte Ester des Atophans wie dieses wirken.

Wir haben uns nun selbst mit der Frage der Harnsäure mobilisierenden Wirkung einer Reihe von Körpern beschäftigt, die Chinolinderivate darstellen und die uns von

Herrn Professor Brugsch und von Herrn Professor Wolffenstein zur Verfügung gestellt wurden, denen wir dafür auch an dieser Stelle danken. Es wurde die Wirkung dieser Körper auf die Allantoin- und Harnsäureausscheidung des Hundes untersucht. Die Bestimmung der Harnsäure geschah nach der Methode von Krüger-Schmidt (59), die des Allantoins nach der kombinierten Methode von Wiechowski und Abderhalden-Einbeck (60).

Die Versuche wurden an Hunden angestellt, die 250 g Fleisch, 150 g Brot und Wasser ad libidum bekamen. Die Körper wurden mittags um 12 Uhr gegeben, und der Urin dann, soweit nichts anderes bemerkt ist, 24 Stunden lang gesammelt und frisch untersucht.

Vorauszuschicken ist noch, daß eine harnsäurevermehrende Wirkung sich am Hunde in einer relativen Vergrößerung der Allantoinausscheidung mit einer oft damit verbundenen relativen Verminderung der Harnsäureausscheidung geltend macht.

Es wurde zunächst ein Mittel per os gegeben, das seiner chemischen Zusammensetzung nach Acetylsalicylsäure-8-oxychinolin ist. (Diese Formel, wie auch die folgenden, mit Ausnahme der für Cinchosal, verdanke ich Herrn Professor Wolffenstein.) Der Urin war danach trübe, grünschwarz. Er enthielt kein Blut. Ueber das Verhalten des ersten Hundes vor, während und nach dem Medikament gibt die folgende Tabelle I Auskunft.

Tabelle I.

		Harnsäure	Allantoin
	Durchschnittswert:	0,0314	0,61302
23. II.	1 g		
24. II.		0,0327	
25. II.		0,0340	
26. II.		0,0343	
16. III.	2 g		
17. III.	(30 Stunden!)	0,0259	

	Harnsäure	Allantoin
18. III.	0,0188	
19. III.	0,0149	
31. III. 3 g		
1. IV.	0,0312	0,83733
2. IV.	verloren	0,64597
3. IV.	0,0086	0,49874
4. IV. 5 g		
5. IV.	0,0117	0,59264
6. IV.	0,0086	0,50960
7. IV.	0,0064	0,71392
9. IV. 10 g		
10. IV.	0,0091	0,30738
11. IV.	0,0075	0,39105
12. IV.	0,0075	0,98456

Wir ersehen daraus, daß die Dosis von 1 g fast ohne Wirkung auf die Harnsäureausscheidung bleibt. Im Gegensatz zu den später gereichten Dosen steigt der Wert noch bis zum dritten Tage, wo er seinen Höhepunkt mit einer Zunahme von 8,7% erreicht. Schon bei 2 g findet ein starkes Sinken statt, das genau wie bei den größeren Dosen bis zum dritten Tage anhält, an dem ein Minus von 52,4% der ausgeschiedenen Harnsäuremenge zu konstatieren ist.

Nach 3 g nimmt die Harnsäure bis um 73%, nach 5 g bis um 79,4% und nach 10 g bis um 76,1% ab. Die Allantoinausscheidung, die erst nach Dosen von 3 g an bestimmt wurde, steigt nach 3 g am ersten Tage nicht unwesentlich (um 36,5%), erreicht am zweiten Tage etwa die Norm (Vermehrung um 5,4%) und sinkt am dritten Tage um 18,6%, so daß in diesen drei Tagen im ganzen doch 24% mehr ausgeschieden wurden als der Norm entspräche. Nach größeren Dosen erfolgt zunächst eine Abnahme, die bei 10 g fast 50% beträgt, der aber am dritten Tage ein Anstieg folgt, der nach 10 g den normalen Durchschnittswert um 60,7% überschreitet. Die Summe der während der 3 Tage ausgeschiedenen Allantoinmenge war etwa normal.

Zur Nachprüfung der Resultate wurde das Mittel einem zweiten Hunde gegeben. Wie sich seine Harnsäure und Allantoinausscheidung dabei verhielt, zeigt Tabelle II.

Tabelle II.

		Harnsäure	Allantoin
	Normalwert:	0,0465	0,34057
3. V.	5 g		
4. V.	(zusammen unter-	0,0182	0,44119
5. V.	sucht)	0,0182	0,44119
6. V.		0,0364	0,47104
17. V.			
18. V.	(zusammen unter-	0,0211	0,25560
19. V.	sucht)	0,0211	0,25560
20. V.		0,0364	0,29676

Auch bei diesem Hunde finden wir einen starken Rückgang der ausgeschiedenen Harnsäure, der aber schon am ersten Tage mit einem Werte von 61,5% nach 5 g und einem solchen von 55,3% nach 10 g seine Höhe erreicht hat. Dann findet wieder ein Steigen statt, ohne daß aber am dritten Tage schon die Norm wieder erreicht wäre. Vielmehr bleibt auch dann die Ausscheidungsmenge noch immer um etwa $^1/_4$ zurück. Was die Allantoinausscheidung betrifft, so findet hier ein viel stärkeres Steigen nach 5 g statt, als im ersten Versuche (bis fast 40%) nach 10 g, dagegen folgt ein beträchtlicher Rückgang um 25% bzw. 13%.

Da die beiden Versuche nicht ganz übereinstimmende Resultate ergaben, so wurde das Mittel noch bei einem dritten Hunde ausprobiert (vgl. Tabelle III).

Tabelle III.

		Harnsäure	Allantoin
	Normalwert:	0,0484	0,16592
16. VI.	5 g		
17. VI.		0,0406	0,24644
18. VI.		0,0343	0,15372

	Harnsäure	Allantoin
19. VI.	0,0301	0,23957
20. VI. 10 g		
21. VI.	0,01468	0,11766
22. VI.	0,05264	0,34380
23. VI.	0,06104	0,43599

Wir sehen hier, daß die ausgeschiedene Harnsäuremenge nach 5 g bis zum dritten Tage sinkt, und zwar bis um 37,5%. Nach 10 g beobachten wir einen Anstieg der Kurve am zweiten Tage um 10,4% und am dritten Tage bis auf 27,1%. Allerdings fand am Tage, nachdem das Medikament gereicht war, ein Rückgang um 68,75% unter die Norm statt, so daß die in dieser Periode ausgeschiedenen Mengen doch noch um ca. 31% hinter dem Normalwert zurückbleiben. Ganz besonders hoch steigen bei diesem Hunde die ausgeschiedenen Allantoinmengen: nach 5 g + 48,2%; — 7,2%; + 44,6%. Nach 10 g: — 28,9%; + 107,2%; + 122,6%.

Wir können also dahin resumieren, daß kleine Dosen von Acetylsalicylsäure-8-Oxychinolin wirkungslos sind, daß nach mittleren Dosen weniger Harnsäure ausgeschieden wird und daß hierbei eine kleine Vermehrung der ausgeschiedenen Allantoinmenge stattfindet. Nach großen Dosen von 5 g sind diese Eigenschaften in noch gesteigertem Maße vorhanden, während nach 10 g am ersten Tage ein erheblicher Rückgang des Allantoins erfolgt, dem allerdings in zwei Fällen ein sehr rapides Ansteigen folgt. Vielleicht handelt es sich dabei um eine Lähmung der Harnsäuremobilisierung. Eine Giftigkeit ist anscheinend nicht vorhanden, da selbst nach 10 g keine Symptome bei den Hunden zu merken waren. Diese Eigenschaft und seine zweifellos vorhandene Wirkung auf den Purinstoffwechsel erlauben es wohl, es auch beim Menschen auszuprobieren.

Als zweites Mittel wurde 8-Oxychinolinglycerylaether zweimal in Dosen von 5 ccm subcutan beim ersten Hunde ausprobiert (Tabelle IV).

Tabelle IV.

	Harnsäure	Allantoin
Durchschnittswert:	0,0314	0,61302
4. III. 5 ccm		
5. III.	0,0369	0,60856
6. III.	0,0353	verloren
7. III.	0,0340	0,99600
8. III. 5 ccm		
9. III.	0,0369	0,51527
11. III.	0,0448	0,742365

Die Bestimmung vom 10. III. ist verloren gegangen.

Die Ergebnisse der beiden Versuche stimmen vollkommen überein. In beiden Fällen findet eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure statt, und zwar war diese Vermehrung beim ersten Versuch am ersten Tage am stärksten. Sie betrug 17,4%. Die Allantoinausscheidung war im zweiten Versuch bedeutend geringer als im ersten. Während sie dort am ersten Tage normal war und dann um 62,5% stieg, fiel sie im zweiten Versuch zunächst um 15,9%, um dann auf nur 21,5% zu steigen.

Zur Probe wurde nun ein anderer Körper gegeben, und zwar Phenylcinchoninsalicylsäureaethylester, der unter dem Namen Cinchosal in den Handel gekommen ist. Es wurden dem ersten Hunde 3 Tabletten = 2 g 80 mg per os gegeben. Das Resultat war, daß die Harnsäure zurückging und daß die Allantoinausscheidung etwas stieg, besonders am dritten Tage, an dem eine Vermehrung um 13,4% bei einer gleichzeitigen Abnahme der Harnsäure im Urin um ca. 25% zu konstatieren war (vgl. Tabelle V).

Tabelle V.

	Harnsäure	Allantoin
Durchschnittswert:	0,0314	0,61302
19. IV. 2 g 80 mg		
20. IV. (zusammen unter-	0,0163	0,62657
21. IV. sucht)	0,0163	0,62657
22. IV.	0,0075	0,69463

Aehnlich war das Verhalten des zweiten Hundes nach 6 Tabletten Cinchosal, d. h. nach 4,1 g, in bezug auf die die Harnsäure im Urin (siehe die folgende Tabelle VI).

Tabelle VI.

	Harnsäure	Allantoin
Durchschnittswert:	0,0465	0,34057
28. IV. 4,1 g		
29. IV.	0,0343	0,79060
30. IV.	0,0301	0,15168
1. V. (zusammen unter-	0,0161	0,08400
2. V. sucht)	0,0161	0,08400

Auch hier ist ein starkes Abnehmen zu konstatieren, so daß am ersten Tage nur 72,3%, am zweiten Tage 63,8% und am dritten und vierten Tage nur noch je 34% der normal ausgeschiedenen Menge gefunden wurden. Die Allantoinausscheidung stieg zunächst um 131,9%, um dann sehr rapide zu fallen, so daß am dritten Tage nur $^1/_4$ des normalen Wertes ausgeschieden wurde. Im Ganzen wurden im Laufe von drei Tagen die normale Menge Allantoin ausgeschieden. Es sei noch bemerkt, daß der Hund während dieser Zeit den größten Teil seines Brotes liegen ließ.

Als letztes Mittel wurde eine salzsaure Oxychinolinlösung, die 10% freies Oxychinolin enthält, subcutan gegeben. Der Urin wurde danach trübe, grünschwarz. Das Ergebnis des ersten Versuches, der am zweiten Hunde angestellt wurde, geht aus der Tabelle VII hervor.

Tabelle VII.

	Harnsäure	Allantoin
Durchschnittswert:	0,0465	0,34057
22. V. 2 ccm		
23. V.	verloren	verloren
24. V.	0,0259	0,19009
25. V.	0,0238	0,23180
27. V. 5 ccm		
28. V.	0,0259	0,21420
29. V. (zusammen unter-	0,0196	0,34380
30. V. sucht)	0,0196	0,34380

Nach 2 ccm findet also sowohl eine Abnahme der Harnsäure um etwa die Hälfte, als auch eine solche des Allantoins um 44,3% bzw. 32% im Harn statt. Während die Harnsäure nach 5 ccm dasselbe Verhalten zeigt, finden wir hier beim Allantoin zwar noch am ersten Tage dieselbe Zahl wie nach 2 ccm, aber schon am zweiten Tage wird die normale Menge wieder ausgeschieden.

Ein Kontrollversuch mit denselben Mengen am dritten Hunde bestätigte im wesentlichen das Verhalten der Harnsäure, nur daß die Werte nicht so tief sanken, mit Ausnahme des dritten Tages nach 5 ccm, wo, wie im ersten Versuche, die Ausscheidung um 58,3% hinter dem Durchschnittswert zurückblieb. Ganz anders fiel dagegen dieses Mal das Verhalten des Allantoins aus (vgl. Tabelle VIII).

Tabelle VIII.

	Harnsäure	Allantoin
Durchschnittswert:	0,0484	0,16592
23. VI. 2 ccm		
24. VI.	0,0342	verloren
25. VI.	0,0392	0,28556
26. VI.	0,0343	0,30688
26. VI. 5 ccm		
27. VI.	0,04928	0,19992
28. VI.	0,04592	0,33582
29. VI.	0,01984	0,38726

Die ausgeschiedene Allantoinmenge ist also bedeutend vermehrt, schon nach 2 ccm um 72,3 bzw. 84,9% und nach 5 ccm sogar um 20,5%, 102,4%, 133,1%. Leider zeigte das Tier dabei starke Vergiftungserscheinungen. Die dem Tiere am 27. VI. gegebene Nahrung war fast unberührt geblieben, und auch in den folgenden Tagen rührte der Hund sein Fressen nicht an. Er saß ruhig in einer Ecke seines Käfigs und machte den Eindruck eines schwer kranken Tieres. Auch als er nach Abschluß dieses Versuches aus dem Versuchskäfig herausgenommen wurde, erholte er sich nicht vollständig im Laufe von etwa 14 Tagen. Eine weitere Beobachtung wurde aufgegeben.

Zum Schluß sei es mir noch gestattet, Herrn Geheimrat Professor Dr. Kraus und Herrn Professor Dr. Brugsch für das Ueberlassen des Themas und für die vielen Ratschläge, mit denen Herr Professor Brugsch mich unterstützte, meinen besten Dank zu sagen.

Literatur.

1. Reißert, Das Chinolin und seine Derivate. Braunschweig 1889.
2. Oschatz, Experimentelle Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Chinolins. Diss. Göttingen 1882.
3. Biach und Loimann, Versuche über die physiologische Wirkung des Chinolins. Virchows Archiv f. path. Anat. u. Phyliol. u. f. klin. Med., 86. Bd.
4. Donath, Physiologische und physisch-chemische Wirkungen des Chinolins. Ber. d. deutschen chem. Ges., XIV. Bd.
5. Brieger, Ueber die antipyretische Wirkung des Chinolinum tartaricum. Ztschr. f. klin. Med., 4. Bd.
6. cf. Nr. 2.
7. Stockman, The physiological Action of Quinoline, Isoquinoline and some of their Derivates. The Journal of Physiology, XV. Bd.
8. Bohland, Ueber den Einfluß einiger Arzneimittel auf die Bildung und Ausscheidung der Harnsäure. Münchener Med. Wochenschr. 1899.
9. E. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie. Leipzig 1909.
10. P. F. Richter, Ueber Harnsäureausscheidung und Leukocytose. Ztschr. f. klin. Med., 27. Bd.
11. Nicolaier und Dohrn, Ueber die Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihren Derivaten auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsches Archiv f. klin. Med., 93. Bd.
12. Wiechowski, Die Produkte der fermentativen Zersetzung durch tierische Organe. Hofmeisters Beiträge 9.
13. Ders., Die Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel. Hofmeisters Beiträge 11.
14. Ders., Das Vorhandensein von Allantoin im normalen Menschenharn und seine Bedeutung für die Beurteilung des menschlichen Harnsäurestoffwechsels. Biochem. Ztschr., 19. Bd.

15. Schittenhelm, Ueber die Fermente des Nucleinstoffwechsels menschlicher Organe. Hoppe-Seyler's Ztschr. f. phys. Chemie, 63. Bd.
16. Poduschka, Quantitativer Versuch über Allantoinausscheidung. Archiv f. exper. Path. u. Pharmacol., 44. Bd., 1900.
17. Starkenstein, Ueber die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure (Atophan). Archiv f. exp. Path. u. Pharmacol., 65. Bd., 1911.
18. Frommherz, Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Hundes. Biochem. Ztschr., 35. Bd., 1911.
19. Schittenhelm und Ullmann, Ueber den Nucleinstoffwechsel unter dem Einfluß des Atophans. Ztschr. f. exper. Path. u. Ther., 12. Bd., 1913.
20. Minkowski, Ueber Stoffwechselprodukte nach Thymusfütterung. Centralbl. f. innere Med. 1898.
21. Bloch, Beiträge zur Kenntnis des Purinstoffwechsels beim Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Med., 83. Bd., 1905.
22. Pollak, Ueber Harnsäureausscheidung bei Gicht und Alkoholismus. Deutsches Archiv f. klin. Med., 88. Bd., 1907.
23. Hirokawa, Ueber den Einfluß langdauernder Nucleinsäurefütterung auf den Purinstoffwechsel und die Allantoinausscheidung beim Hunde. Biochem. Ztschr., 26. Bd., 1910.
24. Bauch, Ueber die Einwirkung der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan) auf den Harnsäurestoffwechsel des gesunden und gichtkranken Menschen. Archiv f. Verdauungskrankheiten, 17. Bd., Ergänzungsheft.
25. Deutsch, Ueber die Wirkung des Atophans bei Gesunden und Gichtkranken. Münchener Med. Wochenschr. 1911.
26. Frank und Bauch, Ueber den Angriffspunkt des Atophans bei seiner Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. Berliner klin. Wochenschr. 1911.
27. Frank und Przedborski, Untersuchungen über die Harnsäurebildung aus Nucleinsäuren und Hypoxanthin unter dem Einfluß des Atophans. Archiv f. exper. Path. u. Pharmacol., 68. Bd., 1912.
28. Biberfeld, Zur Wirkungsweise des Atophans. Ztschr. f. exper. Path. u. Therapie, 13. Bd., 1913.
29. Skórczewski und Sohn, Stoffwechselversuche bei Atophandarreichung. Ztschr. f. exper. Path. u. Therapie, 11. Bd., 1912.
30. Skórczewski, Ueber den Einfluß der Atophandarreichung auf die Urochromausscheidung. Ztschr. f. exper. Path. u. Ther., 14. Bd., 1913.

31. Kobrak, Diskussion im Breslauer Medizinischen Verein; zitiert nach dem Bericht in der Deutschen Med. Wochenschr. 1912.
32. Zuelzer, Ueber die Diagnose der Gicht durch Atophan. Berliner klin. Wochenschr. 1911.
33. Weintraud, Die Behandlung der Gicht mit Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) nebst Bemerkungen über die diätetische Therapie der Krankheit. Therapie der Gegenwart, 52. Jahrg., 1911.
34. Ders., Zur Wirkung der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan) bei der Gicht. Verhandl. d. deutschen Congr. f. innere Medizin 1911.
35. Brugsch, Gicht (Spezielle Path. u. Therapie innerer Krankh., hrsg. von Kraus u. Brugsch).
36. Ders., Diagnose, Wesen und Behandlung der Gicht. Berliner klin. Wochenschr. 1912.
37. Dohrn, Ueber die Wirkung des Atophans; mit einem Beitrag zur Theorie der Gicht. Ztschr. f. klin. Med. 1912.
38. Retzlaff, Die Atophanwirkung beim Gesunden und beim Gichtiker. Ztschr. f. exper. Path. u. Therapie, 12. Bd., 1913.
39. Gudzent, Diskussion im Verein für innere Medizin u. Kinderheilkunde in Berlin; zitiert nach der Deutschen med. Wochenschrift 1912.
40. Weintraud, Weitere klinische Erfahrung mit Atophan nebst Bemerkungen über Gicht und harnsaure Diathese. Therap. Monatshefte, 26. Jahrg., 1912.
41. Heller, Atophan bei Gicht und acutem Gelenkrheumatismus. Berliner klin. Wochenschr. 1911.
42. Neukirch, Zur Therapie des acuten Gelenkrheumatismus mit Atophan und Melubrin. Therap. Monatshefte 1912.
43. Hirschberg, Ein Fall von Ischias und Proctitis chron. senum durch Atophan günstig beeinflußt. Therap. Monatshefte 1912.
44. G. Klemperer, Zum Verständnis der Atophanwirkung. Therapie der Gegenwart, 44. Jahrg., 1913.
45. A. Fränkel, Diskussion im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde in Berlin; zitiert nach der Deutschen med. Wochenschr. 1912.
46. Bendix, Zur Behandlung des Gelenkrheumatismus mit Atophan. Therapie der Gegenwart 1912.
47. Führer, Ueber das Verhalten des Chinolins im Tierkörper. Archiv f. exper. Path. u. Pharmacol., 55. Bd. 1906.

48. Dolm, Ueber die entzündungswidrige Eigenschaft des Atophans und einiger anderer Carbonsäuren. Therapie d. Gegenwart,
49. Rost, Ueber das Schicksal des o-Oxy-Chinolins und über die Ausscheidung der geparten Schwefelsäuren im Harn des Hundes nebst einem Anhang über die Zusammensetzung des Chinolins. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, 15. Bd.
50. Donath, Beiträge zu den physiologischen Wirkungen und den chemischen Reaktionen des Chinolins. Berichte der deutschen chem Gesellschaft, 14. Bd.
51. Wittigschlager, Ein Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Chinolins. Diss. Erlangen 1890.
52. Schmidt, Ueber das Verhalten einiger Chinolin-Derivate im Tierkörper mit Rücksicht auf die Bildung von Kynurensäure. Diss. Königsberg 1884.
53. Skórczewski und Sohn, Ueber einige im Atophanharn auftretende charakteristische Reaktionen. Wiener klin. Wochenschrift 1911.
54. Dies., Ueber das Verhalten des Atophans im Organismus. Wiener klin. Wochenschr. 1912.
55. Skórczewski, Ueber den Einfluß der Atophandarreichung auf die Urochromausscheidung. Ztschr. f. exper. Path. u. Ther., 14. Bd., 1913.
56. Ders., Warum vergrößert Atophan die Ausscheidung der Harnsäure? Ztschr. f. exper. Path. u. Therapie, 11. Bd., 1912.
57. Brugsch, Probleme des Nucleinstoffwechsels im Hinblick auf die Lehre der Gicht. Med. Klinik 1913.
58. Plehn, Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) bei chronischer Gicht. Deutsche med. Wochenschr. 1912.
59. Abderhalden, Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden, 3. Bd.
60. Ders., ebd.

Lebenslauf.

Ich, Felix Boenheim, jüdischer Konfession, bin am 17. Jan. 1890 zu Berlin als Sohn des Kaufmanns Benno Boenheim und seiner Frau Henriette, geb. Haase, geboren. Ostern 1909 bestand ich die Reifeprüfung an der Goetheschule zu Berlin-Wilmersdorf. Ich studierte dann in München, Berlin, wo ich mein Tentamen physicum machte, dann in Freiburg und schließlich wieder in Berlin, wo ich mein Staatsexamen machte.

Allen meinen Lehrern sage ich hiermit meinen besten Dank.